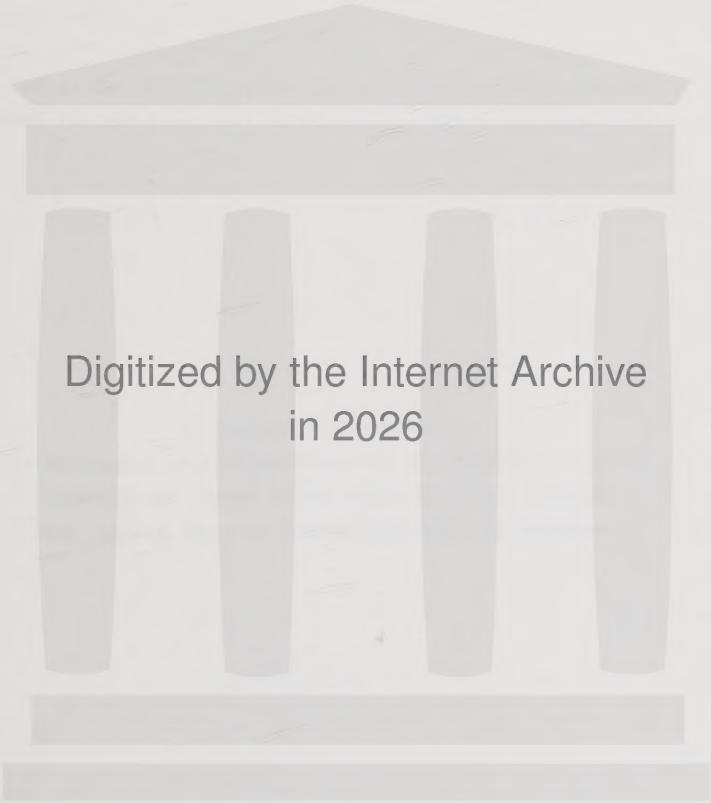
CHOLESTERIN- UND TRIGLYCERIDSPIEGEL, SOWIE LIPOPROTEINMUSTER IM SERUM VON PATIENTEN MIT HYPER- ODER HYPOLIPIDÄMIE

ROLF HOFFMANN

1971


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546016_0058

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof.Dr.W. Seitz

Cholesterin- und Triglyceridspiegel, sowie Lipoproteinmuster im Serum von Patienten mit Hyper- oder Hypolipidämie

Inaugural Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Rolf Hoffmann
aus
Nürnberg
1972

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof.Dr.N.Zöllner
Mitberichterstatter:	Prof.Dr.W.Seitz
Dekan:	Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung 7.Dezember 1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Methodik	4
	1. Lipoidextrakt nach Sperry	4
	2. Cholesterinbestimmung	5
	3. Triglyceridbestimmung	5
	4. Lipoproteinelektrophorese auf Agarose	6
	5. Trennung der α- und ß-Lipoproteine nach der Fällungsmethode von Burstein	9
	6. Dünnschichtchromatographische Auftrennung der Cholesterinester in α- und ß-Lipoproteinen	9
III.	Versuch zur Methodik Haltbarkeit lipämischer Seren für die Lipoproteinelektrophorese	11
IV.	Untersuchung bei Patienten mit Hyper- oder Hypolipidämie	12
	1. Diabetes mellitus	13
	2. Alkoholinduzierte Hyperlipidämie	17
	3. Multiples Myelom	21
	4. Lebercirrhose bzw. Leberparenchymschaden	25
	5. Leberparenchymschaden bei Graviditätmens V.	35
	6. Essentielle Hypercholesterinämie und essentielle Hypertriglyceridämie	36
V.	Diskussion	44
VI.	Zusammenfassung	5o
VII.	Literaturverzeichnis	52

I. Einleitung

Bei den Untersuchungen über Störungen des Lipoidstoffwechsels wurden in den letzten Jahrzehnten in aller Welt große Anstrengungen unternommen. Nicht zuletzt wohl deshalb, weil der Zusammenhang zwischen einer Störung des Lipoidstoffwechsels und der Arteriosklerose als gesichert gelten kann. Nach Schettler (29) ist es sicher, daß die fetthaltigen Makromoleküle im Plasma eine entscheidende Rolle für die Entwicklung atheromatöser Prozeße spielen. Ein Hinweis auf den Zusammenhang zwischen Veränderungen der Blutfettwerte und Herzinfarkt findet sich bei Eggstein (5). Auf die Bedeutung der Arteriosklerose braucht hier nicht näher eingegangen zu werden, es sei nur darauf hingewiesen, daß 1963 in den USA 54,1 % der Todesfälle auf Arteriosklerose zurückzuführen waren (26).

An dieser Stelle sei noch kurz auf die Nomenklatur der Fettstoffwechselstörungen eingegangen. Nach den Vorschlägen der Kommission für klinische Chemie in der Gesellschaft für physiologische Chemie(19) wird eine Erhöhung der Serumlipide als Hyperlipidämie bezeichnet. Von Hyperlipämie spricht man bei einer Erhöhung der Trglyderidwerte und entsprechend von Hypercholestrinämie bei Erhöhung des Cholesterinspiegels.

Der Einteilung der Hyperlipidämie in primäre und sekundäre Formen kommt nach BERG u. M. (1) eine große Bedeutung bezüglich Prognose und Therapie zu. Nach FREDRICKSON (7,8) unterscheidet man heute 5 Typen der Hyperlipoproteinämien. In den Tabellen 1 und 2 sind diese Typen aufgeführt und kurz charakterisiert.

Tabelle 1

Klassifikation der Hyperlipidämien nach dem Verhalten der Lipoproteine aus KREMER (23)

Bezeichnung nach dem Verhalten der Lipoproteine		Andere Bezeichnungen
Typ I	Hyperchylomikronämie	exogene, fettinduzierbare oder alimentäre Hypertriglyzeridämie
Typ II	Hyper-Beta-Lipoproteinämie	essentielle familiäre xanthomatöse Hypercholesterinämie
Typ III	Broad-ß-Disease	familiäre Hypercholesterinämie mit Hyperlipämie; Mischform
Typ IV	Hyper-Prä-Beta-Lipoproteinämie	endogene kohlenhydratinduzierbare oder kalorieninduzierbare familiäre Hyperlipämie
Typ V	Hyper-Prä-Beta-Lipoproteinämie und Hyperchylomikronämie	gemischt exogene und endogene Hyperlipämie

Tabelle 2

Einteilung der primären Hyperlipidämien aus WOLFRAM (34)

	Familiäre Hypercholesterinämie	Familiäre fettinduz. Hyperlipämie	Gemischte Hyperlipoidämie		
Cholesterin	hoch (>35o mg%)	normal oder weniger als 1/5 der Neutralfette	hoch (>35omg%)	normal oder erhöht	mäßig erhöht
Neutralfett	normal	sehr hoch (>1coo mg%)	mäßig erhöht(2oo-1ooo mg%)	sehr hoch (5oo -5ooo mg%)	
Hyperlipämie induzierbar durch	-	Fett	Kohlenhydrat	Kohlenhydrat	Fett und Kohlenhydrat
Lipoproteinelektrophorese					
Typ	II	I	III	IV	V
Chylomikronen					
ß-Lipoprotein					
prä-ß-Lipoprotein					
α-Lipoprotein					

Ziel der Arbeit war die Untersuchung von Seren mit Lipoproteinveränderungen bei primären und sekundären Hyper- und Hypolipidämien. Die Seren stammen größtenteils aus dem Krankengut der Ambulanz der Medizinischen Poliklinik der Universität München.

II. Methodik

Cholesterin-und Triglyzeridwerte sind die wichtigsten Kriterien für eine Hyperlipidämie. Der weiteren Diagnostik dient die Lipoproteinelektrophorese. Bei einigen Seren wurde eine Fraktionierung des Serums in der Ultrazentrifuge durchgeführt und anschließend die einzelnen Fraktionen getrennt mit der Dünnschichtchromatographie ausgewertet.

1. Für die Bestimmung des Cholesterin und der Triglyceride im Serum wurde jeweils zuerst ein Lipoidextrakt nach SPERRY (33) hergestellt.

   In einen mit 8,3 ml Methanol p.a. gefüllten Meßkolben läßt man langsam 1,o ml Serum tropfen, um eine möglichst feine Fällung der Proteine zu erreichen. Zu dieser Fällung gibt man etwa 9,o ml Chloroform p.a. hinzu und erhitzt diese Mischung im Wasserbad gerade bis zum Kochen. Nach Abkühlen wird mit Chloroform p.a. bis zur Marke 25.o ml aufgefüllt. Mischen durch 1o-maliges Umkippen. Der Extrakt wird schnell durch ein weiches Faltenfilter (Schleicher-Schüll 6o4) filtriert. Vom Filtrat sofort 2o,o ml nehmen und 8,o ml o,o2%-ige $CaCl_2$ -Lösung dazugeben. 1 Minute kräftig schütteln und zur Phasentrennung über Nacht stehen lassen. Volumen der Chloroformphase (untere Phase) notieren und obere Phase quantitativ mit feiner Kapillare absaugen und verwerfen.

2. Die Bestimmung des Cholesterin haben wir nach der Methode von ZAK u. M. (36) durchgeführt, die von ZÖLLNER (41) ausführlich beschrieben wird. Ausgangspunkt ist der Lipoidextrakt nach Sperry. Für die Probe wird o,5 ml der unteren Phase des Lipoidextrakts nach Sperry verwendet. Im Wasserbad wird die Probe bis zur Trockne eingeengt. Zum trocknen Rückstand werden 3,o ml Eisessig gegeben; anschließend wird dem Eisessig 2,o ml Farbreagenz zugegeben, und sofort mit einem Glasstab gut gemischt. Außer dieser Probe wird noch ein Leerwert (3,o ml Eisessig + 2,o ml Farbreagenz) und ein Eichwert (2,o ml Eisessig + 1,o ml Eichlösung (5o µg Cholesterin in 1,o ml Eisessig) + 2,o ml Farbreagenz) hergestellt. Nach etwa 1o-6o Minuten wird die Probe im Eppendorf-Photometer bei einem Filter von 546 nm gegen den Leerwert abgelesen.

Reagenzien:

Farbreagenz: o,5 ml Eisen-III-chlorid ad 5o.o ml H_2SO_4 p.a.

Eisessig: Essigsäure mind. 96% p.a.

3. Bei der Bestimmung der Triglyceride haben wir die Biochemica Test Combination von Boehringer Mannheim verwendet. Sie beruht auf der Methode der enzymatischen Neutralfettbestimmung von EGGSTEIN (6), in der Modifikation von SCHMIDT und DAHL (32).

Die Reaktion und Hilfsreaktionen des enzymatischen

Glycerinnachweises verlaufen folgendermaßen:

a. Triglyceride — —> Glycerin + Fettsäuren

b. Glycerin + ATP ——> Glycerophosphat-3 + ADP

c. ADP + Phosphoenolpyruvat ——> ATP + Pyruvat

d. Pyruvat + NADH + H^+ ——> Lactat + NAD^+

Die letzte Stufe dieser Reaktionsfolge ist die Indikatorreaktion.

Auch bei dieser Bestimmung gingen wir wieder vom Lipoidextrakt nach Sperry aus. Wir haben 2,o ml dieses Extrakts im Wasserbad eingeengt; bei milchigen Seren haben wir nur o,3 ml bzw. o,5 ml eingedampft, um eine Verdünnung zu erreichen, die exaktere Meßwerte ergab. Der Rückstand wird mit äthanolischer Kalilauge verseift. Die Verseifung und der enzymatische Reaktionsablauf findet entsprechend der Anweisung des UV-Tests Nr. 15989 TNAA von Boehringer Mannheim statt.

4. Die Lipoproteinelektrophorese auf Agarose haben wir nach der Methode von ZÖLLNER u.M. (42) durchgeführt.

Die Lipoproteinelektrophorese gleicht dem Prinzip der üblichen Eiweißelektrophorese. In einem elektrischen Feld wandern die Lipoproteine bei einer Spannung von 18o V mit einem pH-Wert von 8,2 auf der Agaroseplatte eine festgelegte Zeit. Anschließend wird eine spezielle Fettfärbung durchgeführt. So ergibt sich dann das charakteristische Bild des Lipoproteinmusters mit Chylomikronen, ß-Lipoprotein-, prae-ß-Lipoprotein-und den beiden α- Lipoproteinbanden.
Die von uns verwandte Methode sieht im einzelnen folgendermaßen aus:

a. Zubereitung des Gels

1 Packung Serva Instant Gel wird in 1oo.o ml Aqua dest. gelöst und anschließend erhitzt. Es werden ein 5o.o ml und ein 25.o ml Meßzylinder mit dem heißen Gel gefüllt. Nach Abkühlen des Gels in den Zylindern wird 1.o ml einer 13.3. % Rinderalbuminlösung auf 5o.o ml Gel zugegeben.
Das 13.3 % Rinderalbumin wird durch Mischung von 3o.o ml 2o% Rinderalbumin der Behring-Werke und 15.o ml Trispuffer hergestellt.
Die Zylinder werden geschüttelt und der 25.o ml Zylinder wird in ein Wasserbad von 52° C gegeben, damit das Gel flüssig bleibt.

b. Gießen der Platten

Auf die 12 x 9 x o.1 cm messende Glasplatte, die in einem Gelbehälter liegt, wird das Gel aus dem 5o.o ml Zylinder ausgegoßen. Der Gelbehälter, dessen Verbindungsschlitze mit Klebstreifen verschlossen sind, wird auf den Kühlblock gesetzt. Nach dem Erstarren des Gels werden etwa 1.5 cm vom unteren Rand der Platte 4 Auftragsschlitze von 2 x 12 mm mit einer Schablone eingestanzt.

c. Herstellen der Proben

Vom vorher aufgeschüttelten Versuchsserum wird o.2 ml Serum mit o.3 ml physiologischer Kochsalzlösung vermischt und dann o.5 ml des angewärmten Gels dazugegeben.

d. Auftragen der Proben

Mit einer Enzympipette wird in die vorgestanzten Schlitze jeweils o.o4 ml der Proben (warmes Serum-Gel-Gemisch) aufgetragen. Anschließend werden die Schlitze mit 1-2 Tropfen Gel aus dem 25.o ml Gel-Zylinder bedeckt.

In einen der 4 Schlitze wird [illegible] o4 ml mit Albumin versetztes Bromphenolblau aufgetragen, das als "Wanderungsindikator" benutzt wird.

e. Beginn der Elektrophorese
In die beiden Elektrodentröge wird Veronal-Na-Phosphat-Puffer (pH 8.2; o.o5 molar) gegossen. Der auf dem Kühlblock liegende Gelbbehälter taucht mit den unten offenen Seitenschlitzen in die mit Puffer gefüllten Elektrodentröge.
Bei einer Spannung von 18o V läuft die Elektrophorese nun solange, bis das Bromphenolblau 6 cm gewandert ist; dies entspricht ungefähr einer Laufzeit von 95 Minuten.

f. Fixation der Gelschicht
Nach dem Ende der elektrophoretischen Trennung wird die Platte mit 2 % Essigsäure übergossen. Nach 3o Minuten wird die Essigsäure abgegossen. Die Gelplatte wird mit feuchtem Elektrophresepapier umwickelt und unter dem Ventilator bei 5°C getrocknet.

g. Färben der Platte
Die Platte wird 2 bis 6 Stunden in einer Sudanschwarz-Lösung gefärbt. Wir verwandten für die Färbung eine Färbeschale mit Magnetrührer.
Sudanschwarz-B-Farblösung: 8oo mg Sudanschwarz + 24o ml Äthanol absol. p.a. + 16o ml Aqua dest. werden 1 Stunde lang gut gemischt. Nach 12 Stunden gibt man nochmals 24o ml Äthanol und 16o ml Aqua dest. hinzu.
Die gefärbte Platte wird kurz mit 5o% Spiritus abgespült und luftgetrocknet.
[illegible] der direkten Beurteilung der gefärbten Platten [illegible]

Spektralphotometer DUG 4700 der Firma Beckman Instruments durch. So konnten wir eine angenähert quantitative Aussage über die einzelnen Lipoproteinanteile machen.

5. Zur Trennung der α- und ß-Lipoproteine haben wir außerdem die Fällungsmethode nach BURSTEIN (3) mit Heparin-$MnCl_2$ angewandt.
   Wir haben 3.0 ml Serum mit 0.15 ml $MnCl_2$-haltigem Heparin(Liquemin(R))versetzt. Hierzu werden 3 ml Serum bei + 4°C mit 0.15 ml einer 1 M $MnCl_2$-Lösung, die 6 mg Heparin(Liquemin(R)) enthält, vermischt.
   Anschließend stand die Fällung 15 Minuten bei 4°C im Eisbad und wurde danach 15 Minuten bei 4°C mit 4000 U/Min. zentrifugiert.
   Der Überstand, in dem sich die α- Lipoproteine befinden, wird abpipettiert. Der Niederschlag, in dem sich die ß- und prae-ß-Lipoproteine befinden, wurde mit 3.0 ml physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt.
   Für die Cholesterin-und Triglyceridbestimmung wurde jeweils vom Überstand und vom aufgelösten Niederschlag ein Lipoidextrakt nach Sperry angefertigt. Für die Lipoproteinelektrophorese wurde der unverdünnte Niederschlag und der Überstand eingesetzt; es wurde hierbei auch keine Verdünnung der eingesetzten Proben mit 0.3 ml physiologischer Kochsalzlösung und 0.5 ml Gel durchgeführt.

6. Wir versuchten nach Trennung der ß-Fraktion von der α-Fraktion eines Serums beide Fraktionen getrennt auf die Dünnschichtchromatographieplatte aufzutragen. So wollten wir die Cholesterinester der α- und der ß-Fraktionen darstellen.
   Die Trennung der α- und der ß-Fraktion führten wir mit der Lipoproteinelektrophorese durch.

Es wurde auf zwei Platten je o.4 ml verdünntes Serum aufgetragen, wobei die Auftragsschlitze miteinander verbunden wurden. Das Serum wanderte breitflächig über die Agaroseplatte. Anschließend wurde eine Platte nach Vorschrift fixiert, getrocknet und gefärbt. Die andere Platte wurde unbehandelt in einer feuchten Kammer aufbewahrt. Die gefärbte Platte zeigte nun die Auftrennung des Serums in die α- und ß-Fraktion. Entsprechend dieser Aufteilung konnten durch Vergleich mit der ungefärbten Platte die beiden Fraktionen auf der ungefärbten Platte abgetrennt und in zwei Zentrifugenröhrchen gebracht werden.

Die beiden Röhrchen wurden in der Ultrazentrifuge 5 Stunden bei 4oooo U/Min. zentrifugiert.

Von den Überständen der beiden Röhrchen wurde jeweils ein Lipoidextrakt n. Sperry hergestellt.

Die Dünnschichtchromatographie führten wir nach der Methode von ZÖLLNER u.M. (4o) und WOLFRAM (35) durch. Vom Lipoidextrakt n. Sperry des Ausgangsserum haben wir o.5 ml eingedampft und anschließend in o.1 ml Petroläther p.a. gelöst. Mit einer Mikropipette trugen wir davon o.o2 - o.o4 ml auf die Kieselgelplatte auf. Mit den Lipoidextrakten der α- und der ß-Fraktion verfuhren wir in gleicher Weise, wobei wir natürlich entsprechend mehr eindampfen mußten, um vergleichbare Konzentrationen zu erhalten.

Die Kieselgelplatte wird in eine Kammer gebracht, deren Boden mit Tetrachlorkohlenstoff bedeckt ist. Es wird 3 mal aufsteigend chromatographiert. Anschließend wird die Platte sofort mit 5o% Schwefelsäure besprüht und in einem Wärmeofen 1o Minuten lang auf 16o°C erhitzt, bis sich die charakteristische Färbung der einzelnen Fraktionen ergibt.

III. Versuch zur Methodik

Da wir oftmals zahlreiche lipämische Seren hatten, die wir in der Lipoproteinelektrophorese auftrennen wollten, bestand für uns das Problem der Haltbarkeit dieser Seren.
Wir testeten ein stark lipämisches Serum (Cholesterin 576 mg%, Triglyceride 2680 mg%) über mehrere Tage hinweg in der Lipoproteinelektrophorese.
Das Serum wurde im Kühlschrank bei 4°C im verschlossenen Reagenzglas gelagert.
Es ergab sich nach dem 8. Tag eine eindeutige Veränderung der Lipoproteinelektrophorese gegenüber dem 1. Tag. Auch bei anderen stark lipämischen Seren fanden sich diese Veränderungen, wenn man das Serum 4 bis 9 Tage stehen ließ. Es kam zu einer charakteristischen Verschmierung zwischen der prae-ß-Bande und der α-Bande mit vermehrter Anfärbung im Bereich der ehemaligen α-Bande. Auf der Abbildung 1 ist diese Veränderung schematisch dargestellt.

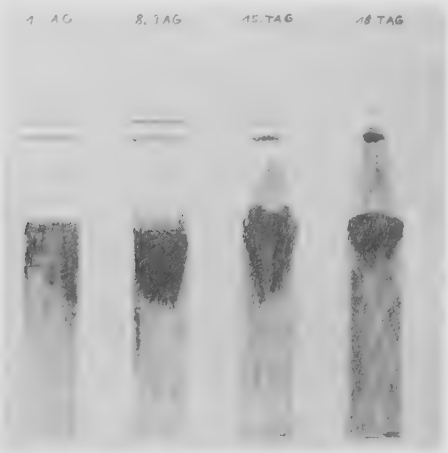


Abbildung 1
Veränderung eines lipämischen Serums in der Lipoproteinelektrophorese nach 8, 15 und 18 Tagen.

Wir nahmen diesen Versuch auch bei einem anderen lipämischen Serum (370 mg% Cholesterin und 785 mg% Triglyceride) und bei einem Serum mit normalen Lipidwerten unternommen.
Bei diesen Seren fand sich keine Veränderung der Lipoproteinelektrophorese innerhalb von 2 Wochen. Erst nach über 3 Wochen zeigten sich Veränderungen, allerdings in geringerem Maße.
Wurden die lipämischen Seren eingefroren, so zeigten sich bereits am 2. Tag irreversible Veränderungen des Lipoproteinmusters. An der Auftragstelle war eine neue "Fraktion" nachzuweisen, die aus veränderten Lipoproteinen bestand.

IV. Untersuchung bei Patienten mit Hyper- oder Hypolipidämie

Wir untersuchten 40 Seren von Patienten, die an Diabetes mellitus, alkoholinduzierter Hyperlipidämie, Plasmocytom oder Hepatopathien erkrankt waren oder an einer primären Hyperlipidämie litten.

1. Diabetes mellitus

Wir untersuchten 1o Seren von Patienten, bei denen ein latenter bzw. manifester Diabetes bestand. Die Diabetiker stammten aus dem Krankengut der Diabetiker-Ambulanz der Universitäts-Poliklinik München.

Bestimmt wurden jeweils der Cholesterin-und Triglyceridspiegel. Außerdem führten wir bei jedem Serum eine Lipoproteinelektrophorese durch.
Wir fanden in 9 Fällen erhöhte Cholesterinspiegel und in allen 1o Fällen erhöhte Triglyceridwerte. Nach der Typeneinteilung der Hyperlipidämien fanden wir in 8 Fällen den Typ IV und zweimal den Typ V (Tabelle 3).

Tabelle 3
Cholesterin-und Triglyceridwerte und Hyperlipidämie-Typen bei 1o Patienten mit Diabetes mellitus.

Patient	Cholesterin	Triglycerid	Hyperlipidämie-Typ
1. G.S.	387 mg%	433 mg%	IV
2. R.G.	435 mg%	2o12 mg%	V
3. J.S.	2o1 mg%	367 mg%	IV
4. A.B.	39o mg%	215 mg%	IV
5. L.F.	313 mg%	348 mg%	IV
6. F.S.	285 mg%	1562 mg%	V
7. G.S.	3o5 mg%	493 mg%	IV
8. A.R.	438 mg%	422 mg%	IV
9. P.L.	355 mg%	382 mg%	IV
1o. E.H.	3o5 mg%	344 mg%	IV

Bei 2 Seren führten wir eine Abtrennung der α- Lipoproteine nach der Methode von BURSTEIN durch.

[illegible] Cholesterinbestimmung im Serum des Patien- ten [illegible] ergab sich ein Wert von [illegible] mg%. Die Choles- terinbestimmung der [illegible] -Lipoproteine [illegible] [illegible] -Fraktion enthält, ergab sich ein Cholesterinwert von [illegible] mg%.

Wir trugen bei der Lipoproteinelektrophorese das Serum und die beiden Fraktionen auf. Beim Versuchsserum bekamen wir ein Lipoproteinmuster vom Typ IV; bei den Fraktionen die jeweiligen Anteile der aufgetragenen Fraktionen.

Die Ergebnisse der Lipoproteinelektrophorese nach der Bursteinfällung sind in der Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 2

Lipoproteinelektrophorese nach Bursteinfällung; β- und α-Fraktion nach Bursteinfällung.

Bei Trennung des Serums der Patientin J.S. mit der Bursteinfällung ergaben sich ähnliche Ergebnisse. Auch hier war der geringere Cholesterinanteil in der β-Lipoproteinfraktion zu finden.

Bei einem Gesamtcholesterin von 2o1 mg% fand sich nach Bursteinfällung im Überstand ein Cholesterinwert von 1o,2 mg%, während sich im Niederschlag ein Cholesterin von 185 mg% ergab.

Alkoholinduzierte Hyperlipidämie. Pat. J.D., 29 Jhr.,

bei der Aufnahme | nach Absetzen des Alkohols

1. Tag | 12. Tag | 19. Tag | 21. Tag

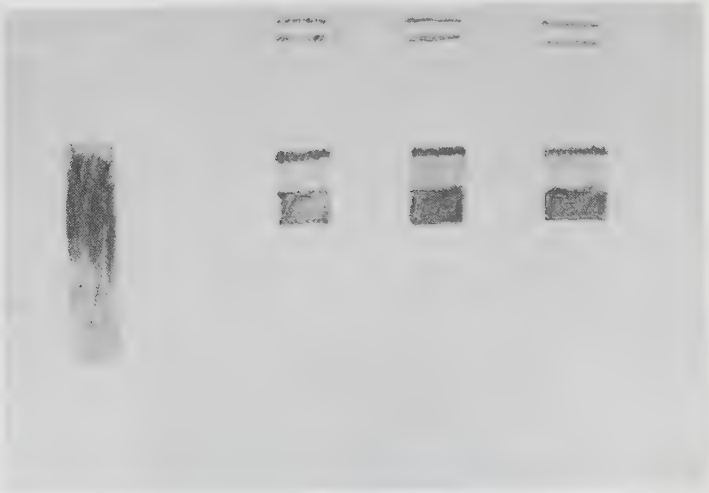


Abbildung 3
Lipoproteinelektrophorese bei alkoholinduzierter Hyperlipidämie und nach Absetzen des Alkohols.

2. Alkoholinduzierte Hyperlipidämie

Wir untersuchten zwei Patienten mit alkoholinduzierter Hyperlipidämie und Hypercholesterinämie.

a. Das Serum des Patienten J.D., 29 Jhr., war bei der Aufnahme stark milchig. Es fand sich ein Cholesterin von 820 mg% und ein Triglyceridwert von 13050 mg%. Die Lipoproteinelektrophorese ergab der Typ V.
Der Patient ist von Beruf Bauhilfsarbeiter; er trank täglich etwa 5 l Bier.
Dem Patienten wurde absolutes Alkoholverbot und eine kohlenhydratarme Kost aufgetragen. Bei der Untersuchung nach 12 Tagen ergaben sich fast normale Cholesterin- und Triglyceridwerte, (Abbildung 3). Auch die Lipoproteinelektrophorese hatte sich geändert und zeigte ein normales Bild. Das Serum war nur noch leicht getrübt.
Bei der Kontrolle 19 Tage nach der ersten Untersuchung stiegen die Cholesterin- und Triglyceridwerte wieder leicht an. Die Lipoproteinelektrophorese blieb normal.

Abbildung 3 zeigt die Änderung der Lipoproteinelektrophorese bei den einzelnen Untersuchungen.

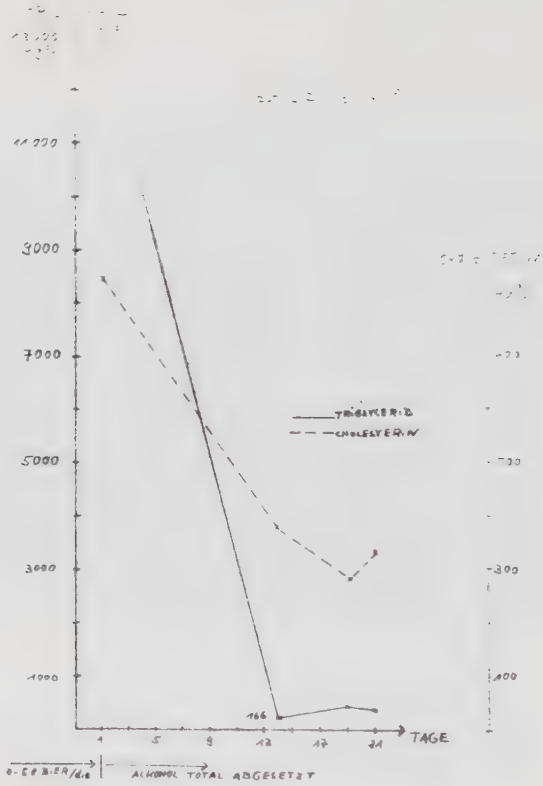


Abbildung 4
Alkoholinduzierte Hyperlipidämie

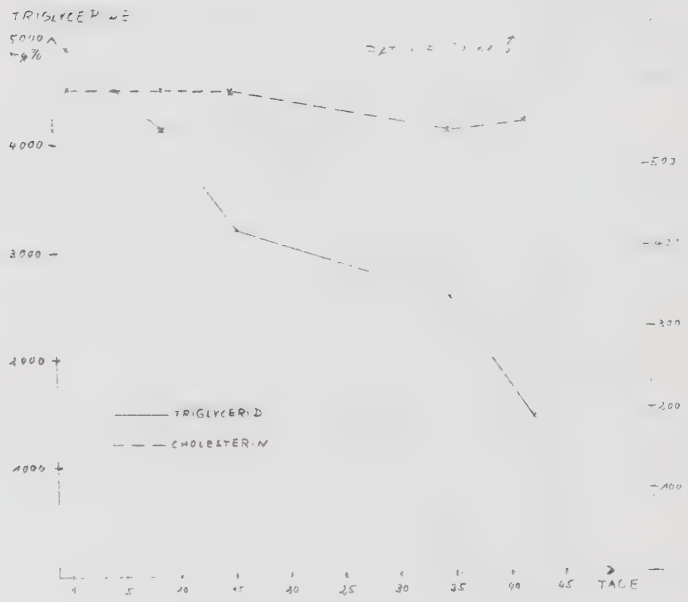
b. Das Serum des Patienten J.A., 3o Jhr., war bei der Aufnahme ebenfalls stark milchig.
Es fand sich ein Cholesterin von 6o4 mg% und ein Triglyceridwert von 4ooo mg%. Die Lipoproteinelektrophorese ergab den Typ V.
Nach eigenen Angaben trank der Patient, der von Beruf Maurermeister ist, täglich 3-4 l Bier.
Bei der Inspektion des Patienten waren über beiden Ellenbogengelenken und auf den Nates eruptive Xanthome zu sehen. Außerdem gab der Patient an, daß vor etwa drei Jahren eine Schwellung in beiden Kniegelenken aufgetreten sei. Die Harnsäure war jetzt auf 1o.o mg% erhöht.
Der Patient schränkte seinen Alkoholverbrauch auf täglich 1 l Bier ein.
Die Kontrolluntersuchung nach 8 Tagen ergab bereits niedrigere Cholesterin-und Triglyceridwerte. Die Lipoproteinelektrophorese hatte sich nicht geändert.

Es wurde nun für eine Woche eine fettreiche, kohlenhydratarme Diät bei weiterandauernder Alkoholreduzierung angesetzt. Die Cholesterin-und Triglyceridwerte sanken bei der Kontrolle nach weiteren 7 Tagen weiter ab.
Die darauffolgenden beiden Wochen aß der Patient fettarme und kohlenhydratreiche Kost. Er trank täglich 1 l Bier. Die Kontrolle ergab ein Cholesterin von 532 mg% und ein Triglycerid von 257o mg%. Somit war der Triglyceridwert nach 4 Wochen um die Hälfte gesunken.
Das Absinken der Triglyceride hielt noch weiter an, und ergab 5 Wochen nach der ersten Untersuchung einen Wert von 1387 mg%. Das Serum war nicht mehr milchig, aber noch trüb. Die Lipoproteinelektrophorese zeigte nun nicht mehr den Typ V, sondern den Typ IV.

In der Abbildung 5 ist der Verlauf der Lipidwerte dargestellt.

Abbildung 5

Alkoholinduzierte Hyperlipidämie, Pat., A.E., 30 Jhr., Cholesterin- und Triglyceridwerte nach Einschränkung des Alkohols und Diät



3. Multiples Myelom

Wir untersuchten 5 Seren von Patienten mit multiplem Myelom. Neben der Cholesterin-und Triglyceridbestimmung fertigten wir jeweils auch eine Lipoproteinelektrophorese an.

1. Fall: A. H., ♂ 7o Jhr.; vor 4 Monaten beim Koffertragen plötzlicher Schmerz in der Lendenwirbelsäule. Bei der Röntgenuntersuchung am Schädel, an beiden Oberarmen, am Becken, an beiden Oberschenkeln, an der BWS und der LWS multiple herdförmige Aufhellungen, die eine stark ausgestanzte Begrenzung aufweisen. Immunelektrophorese: Nach Präcipitation der elektrophoretisch aufgetrennten Serumproteine ergab sich eine Reihe von Abweichungen gegenüber dem normalen Muster. Die γ-G-Globuline bildeten nur in einem engen Bereich eine Präcipitationssichel. Die IgA-Globuline und die IgM-Globuline waren nur in geringen Spuren nachweisbar. Vermindert war auch der Haptoglobin und der Transferringehalt.

Diagnose: Gamma-G-Paraproteinämie bei hochgradiger Dysproteinämie.

Der Patient wurde mit 2 mg/die Alkeran behandelt. Wir fanden ein Cholesterin von 311 mg% und Triglyceride von 422 mg%. Die Lipoproteinelektrophorese entsprach dem Typ IV, wobei die ß- und die prae-ß-Bande gleich stark ausgeprägt waren.

2. Fall: M.Z., ♂ 45 Jhr.; aufgrund einer BKS von 62/1o3 wurde eine Durchuntersuchung des Patienten veranlaßt. Es fanden sich multiple Aufhellungen in der LWS und in der Eiweißelektrophorese eine hohe Gamma-zacke.

Diagnose: γ-Plasmocytom

Der Patient wurde intermittierend mit 8 mg/die Alkeran behandelt.
Wir fanden bei mehrfachen Untersuchungen Cholesterinwerte, die zwischen 7o und 8o mg % schwankten; während die Triglyceridwerte mit 329 mg%, 41o mg%, 367 mg% und 258 mg% ständig erhöht waren. Die Lipoproteinelektrophorese zeigte den Typ IV.
Bei einer Kontrolle nach 4 Monaten war der Cholesterinspiegel auf 129 mg% angestiegen. Mit diesem Cholesterinanstieg ging auch eine subjective Besserung des Patienten und eine Veränderung der BKS (3o/7o) einher.
Die Lipoproteinelektrophorese hatte sich nicht verändert.

3. Fall: F.D., ♂ 63 Jhr.; bei diesem Patienten wurde eine auffällige Eiweißelektrophorese festgestellt. Es fand sich in der γ- Bande eine spitze Zacke. Die BKS betrug 4o/8o.

Diagnose: γ-Plasmocytom

Da sich der Patient subjectiv wohlfühlte und in den Knochen röntgenologisch keine Herde gefunden werden konnten, wurde keine cytostatische Therapie durchgeführt.
Wir fanden ein Cholesterin von 296 mg% und Triglyceride von 342 mg%. Die Lipoproteinelektrophorese zeigte den Typ IV.

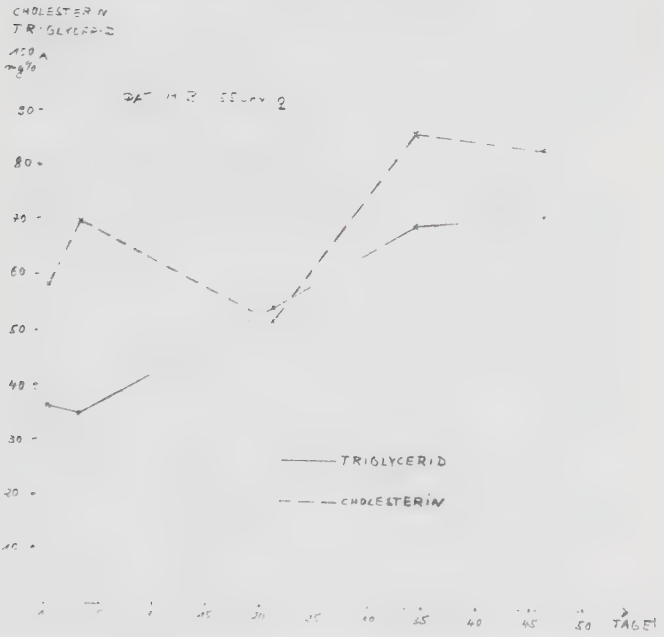
4. Fall: M.B., ♀ 55 Jhr., bei dieser Patientin fand sich eine veränderte Eiweißelektrophorese, die auf eine Dysproteinämie hindeutete.

Diagnose: γ- Plasmocytom

Die Patientin befand sich in schlechtem AZ und EZ.

Wir fanden bei dieser Patientin Cholesterinwerte von unter 1oo mg%. Die Triglyceride waren im Normbereich. Die Lipoproteinelektrophorese ergab voneinander getrennte ß- und prae-ß-Banden, wobei die prae-ß-Bande breiter war als die ß-Bande.
Der Verlauf der Cholesterin- und Triglyceridwerte über 7 Wochen ist in der Abbildung 6 dargestellt.

Abbildung 6
Verlauf der Cholesterin- und Triglyceridwerte bei einem Plasmocytom über 7 Wochen. Pat.: M.B., 55 Jhr., ♀



Wir führten mit dem Serum dieser Patientin auch eine Abtrennung der α-Lipoproteine mit der Methode nach BURSTEIN durch.
Bei einem Cholesterin von 84.2 mg% ergab sich im Überstand, der die α-Fraktion enthält, ein Cholesterin von 31.5 mg%; der Niederschlag enthielt 52.o mg% Cholesterin

[illegible] ..., ♂ [illegible] hr.; der Patient hatte Schmerzen im Rücken und der Dorsalseite des linken Beines. In der Eiweißelektrophorese fand sich eine Hyperbetaglobulinämie, wobei sich immunelektrophoretisch eine [illegible]-A-Vermehrung zeigen ließ. Ein Knochenbefall im Bereich des Beckens und der LWS war nicht nachweisbar.

[illegible]: Verdacht auf beginnendes ß-Plasmocytom

Da eine wirksame Therapie bei beginnendem Plasmocytom nicht bekannt ist, kam nur eine Behandlung der Schmerzen in Betracht.
Wir fanden ein Cholesterin von 2o3 mg% und Triglyceride von 447 mg%. Die Lipoproteinelektrophorese zeigte den Typ IV.

Die Ergebnisse der 5 Patienten mit Plasmocytom hinsichtlich der Cholesterin-und Triglyceridwerte und des Lipoproteinmusters sind in der Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4

Patient	Cholesterin	Triglycerid	Lipoprotein-Muster
1. A.E.	311 mg%	422 mg%	IV
2. H.Z.	7o mg%	329 mg%	IV
3. F.D.	296 mg%	342 mg%	IV
4. M.B.	52 mg%	54 mg%	IV
5. M.P.	2o3 mg%	447 mg%	IV

4. Lebercirrhose bzw. Leberparenchymschaden.

Wir untersuchten bei 12 Patienten mit Hepatopathien den Cholesterin-und Triglyceridspiegel im Serum. Auch fertigten wir jeweils eine Lipoproteinelektrophorese an. Die Patienten stammten aus der Ambulanz und aus der stationären Abteilung der Medizinischen Poliklinik der Universität München.

1. Fall: R.M., ♀ 32 Jhr.; die Patientin wurde wegen eines Ikterus und häufigem Zahnfleischbluten in die Klinik eingewiesen.
Seit 1 Jahr trinkt die Patientin täglich 1/2 Flasche Kümmelschnaps und 3 Flaschen Bockbier.
Bei der Inspektion fanden sich zahlreiche Spider naevi und an beiden Händen ein Palmarerythem. Die Leber ist in der MCL um 4 QF unter dem Rippenbogen verbreitert.
Eine Leberpunktion ergibt eine ausgeprägte kleinknotige Lebercirrhose mit Progredienz. Im Ösophagusbreischluck stellen sich im unteren Drittel Ösophagusvarizen dar.

Laborwerte: GOT 53.3 IE, alk. Phosphatase 6o IE, Bilirubin 2.5 mg%, Bromthalein-Test 39.2%.

Eiweißelektrophorese: Albumin 46%, α_1 7%, α_2 8%, ß 11%, ~28%

Diagnose: kleinknotige Lebercirrhose mit Progredienz

Wir fanden ein Cholesterin von 237 mg% und Triglyceride von 241 mg%. Die Lipoproteinelektrophorese zeigte den Typ IV.
Außerdem führten wir mit den elektrophoretisch getrennten α- und ß-Fraktionen der Lipoproteinelektrophorese eine dünnschichtchromatographische Trennung

der Cholesterinester durch. Es zeigte sich im α- und β-Lipoproteinen das normale Muster der Cholesterinester.

2. Fall: J.B., ♀ 49 Jhr., die Patientin wurde in praekomatösem Zustand in die Klinik eingeliefert. In letzter Zeit habe die Patientin mehrmals Nasenbluten gehabt und einmal auch hellrotes Blut erbrochen. Vor 14 und vor 17 Jahren habe jeweils eine Gelbsucht bestanden.
Die Angaben über den Alkoholgenuß von 1 l Bier täglich sind zweifelhaft; die Patientin ist von Beruf Kellnerin. Es fanden sich ein beidseitig ausgeprägtes Palmarerythem und am Hals mehrere Spider naevi. Es bestand ein Ascites. Die Ösophagusbreipassage ergibt den Nachweis von Ösophagusvarizen.

Laborwerte: GOT 3o.4. IE, alkal. Posphatase 5o IE, Bilirubin 1.3 mg%.

Eiweißelektrophorese: Albumin 4o%, α_1 5%, α_2 9%, ß 1o%, γ 36%

Diagnose: hepatischer Schub einer Lebercirrhose mit Ösophagusvarizen und Ascites

Wir fanden ein vermindertes Cholesterin von 151 mg% und einen normalen Triglyceridwert. Die Lipoproteinelektrophorese zeigte keine prae-ß-Band und eine verschmälerte ß-Bande.
Auch hier führten wir mit der Lipoproteinelektrophorese eine Trennung der α- und der ß-Bande durch und trugen dann die beiden Fraktionen auf die Dünnschichtplatte auf. Bei der Chromatographie der Cholesterinester ergab sich das normale 5-Banden-Muster.

[illegible] Fall: [illegible] die Patientin wurde wegen [illegible]

Es fanden sich ein Sklerenikterus, Spider naevi und ein geringes Palmarerythem an beiden Händen; außerdem ein ausgeprägter Ascites. Die Leber war um 2 QF in der MCL verbreitert. Es fanden sich im Röntgenbild der Ösophagusbreipassage ausgedehnte Ösophagusvarizen.

Laborwerte: GOT 25.7 IE, alkal. Phosphatase 42 IE, Bilirubin 3.o mg%, Bromthalein-Test 46.3%

Eiweißelektrophorese: Albumin 36%, α_1 4 %, α_2 6 %, ß 1o%, γ 44%
Während der stationären Behandlung trat 2 mal eine Ösophagusvarizenblutung auf. Es wurde bei der Patientin eine portocavale Shuntoperation durchgeführt. 12 Tage nach der Operation verstarb die Patientin.

Diagnose: Lebercirrhose, portale Hypertension, Ösophagusvarizenblutung

Wir fanden ein Cholesterin von 367 mg% und ein Triglycerid von 145 mg%. Die Lipoproteinelektrophorese zeigte den Typ II.

4. Fall: N.P., ♂ 29 Jhr.; der Patient wurde wegen der Vorbereitung zu einer portocavalen Shuntoperation stationär aufgenommen. Der Patient hatte bereits zweimal Ösophagusvarizenblutungen.
In seiner Jugend hatte der Patient eine Gelbsucht, deren Genese aber unbekannt ist.
Es fanden sich Spider naevi. Die Leber war 2 QF in der MCL verbreitert.

Laborwerte: GOT 15 IE, alkal. Phosphatase 42 IE, Bilirubin 1.1 mg%, Bromthalein-Test 7.4%

Eiweißelektrophorese: Albumin 59%, α_1 4 %, α_2 7 %, ß 9%, γ 21%

Während der Operation wurde ein Leberstanzzylinder entnommen, der das Bild einer Lebercirrhose mit mäßiger Verfettung und entzündlicher Aktivität zeigte.
4 Tage nach der Operation verstarb der Patient im Leberkoma.

Diagnose: Lebercirrhose, portale Hypertension, Ösophagusvarizenblutung

Wir fanden ein normales Cholesterin von 198 mg% und ein Triglycerid von 271 mg%. Die Lipoproteinelektrophorese zeigte ein normales Bild.

5. Fall: F.E., ♂ 6o Jhr.; der Patient wurde wegen eines massiven Sklerenikterus stationär aufgenommen. Es bestand an beiden Händen ein Palmarerythem. Aus der Röntgenbreipassage des Ösophagus ergab sich der Verdacht auf Ösophagusvarizen.

Laborwerte: GOT 1o6 IE, alkal. Phosphatase 51 IE, Bilirubin 4.3 mg%, Bromthalein-Test 63.5%

Eiweißelektrophorese: Albumin 36%, α_1 4%, α_2 7%, ß 1o%, γ 43%

Diagnose: Lebercirrhose

Wir fanden bei diesem Patienten ein Cholesterin von 13o mg% und ein Triglycerid von 143 mg%. Die Lipoproteinelektrophorese ergab ein Muster, bei dem die prae-ß-Bande völlig fehlte und die ß-Bande sich als schmaler Streifen anfärbte.
Die mit den elektrophoretisch getrennten α- und ß-Fraktionen der Lipoproteinelektrophorese durchgeführte Dünnschichtchromatographie der Cholesterinester ergab das normale Banden-Muster.

6. Fall: D.S. ♂ 45 Jhr.; der Patient wurde wegen Verdachts auf Ösophagusvarizenblutung stationär aufgenommen.
Bei der Untersuchung fanden sich zahlreiche Spider naevi, an beiden Händen ein Palmarerythem, sowie eine Bauchglatze. Die Leber war bei der Palpation hart und höckrig und auf 16cm in der MCL vergrößert.

Laborwerte: GOT 43.8 IE, GPT 28.8 IE, alkal.Phosphatase 5o IE, Bilirubin 2.3 mg%.

Die Eiweißelektrophorese ergab eine Vermehrung der Gammaglobuline bei Verminderung der Albumine.
In der Ösophagusbreipassage wurden röntgenologisch Ösophagusvarizen festgestellt.

Diagnose: Lebercirrhose, Ösophagusvarizen

Wir fanden ein normales Cholesterin von 2o2 mg% und einen erhöhten Triglyceridwert von 477 mg%. Die Lipoproteinelektrophorese zeigte ein normales Bild.

7. Fall: J.M., ♂ 73 Jhr.; der Patient wurde wegen eines ausgeprägten Ascites in die Klinik eingewiesen.
Bei der Untersuchung fanden sich neben dem Ascites multiple Spider naevi, ein beidseitiges Palmarerythem, sowie eine Bauchglatze. Ösophagusvarizen konnten nicht nachgewiesen werden.
Der Patient trank bis vor 1o Jahren täglich 3 l Bier.

Laborwerte: GOT 59.5 IE, alkal. Phosphatase 81 IE, Bilirubin 2.o mg%, Bromthalein-Test 53.9%.

Eiweißelektrophorese: Albumin 34.5%, α_1 4.5%, α_2 7%, ß 11%, γ 43%

Diagnose: Lebercirrhose

Wir fanden ein Cholesterin von 216 mg% und Triglyceride von 118 mg%. Die Lipoproteinelektrophorese zeigte eine deutliche prae-ß-Bande.

8. Fall: C.V., ♀ 45 Jhr.; die Patientin wurde wegen Verdachts auf Pellagra eingewiesen.
Bei Befragung gab die Patientin an, täglich mehrere Schnäpse und Biere zu trinken.

Laborwerte: GOT 24.2 IE, Bromthalein-Test 14.4%, die Eiweißelektrophorese war normal.

Diagnose: Leberparenchymschaden durch Alkoholabusus, Verdacht auf Pellagra

Wir fanden ein Cholesterin von 376 mg% und Triglyceride von 183 mg%. Die Lipoproteinelektrophorese ergab eine scharf abgesetzte prae-ß-Bande.

9. Fall: B.M., ♀ 79 Jhr.; die Patientin wurde wegen Abklärung einer BKS-Beschleunigung von 85/115 überwiesen.
Bei der Patientin bestand eine Cholelithiasis mit rezidivierenden Infekten der Gallenblase. Vor 3 Jahren bestand eine Gelbsucht.
Bei der Untersuchung fand sich eine unter dem Rippenbogen um 3QF verbreiterte Leber.

Laborwerte: GOT 9.7 IE, alkal. Phosphatase 58 IE, Bilirubin o.7 mg%, Bromthalein-Test 2o.2%.

Eiweißelektrophorese: Albumin 44%, α_1 6%, α_2 9.5%, ß 12%, γ 28%

Diagnose: Cholelithiasis mit redzidivierenden Infekten und Leberparenchymschädigung

Wir fanden ein Cholesterin von 4o8 mg% und Triglyceride von 248 mg%. Die Lipoproteinelektrophorese zeigte eine prae-ß-Bande.

- -

10. Fall: A.W., ♂ 71 Jhr.; der Patient wurde wegen Oberbauchbeschwerden eingewiesen.
Die Leber war um 1 QF unter dem Rippenbogen verbreitert.

Laborwerte: GOT 12.5 IE, alkal. Phosphatase 26 IE, Bilirubin 1.05 mg%, Bromthalein-Test 26.4%.

Die Eiweißelektrophorese war normal. In der Cholecystographie stellten sich mehrere Steine dar.

Die histologische Untersuchung eines Leberstanzzylinders ergab eine ausgeprägte Leberzellenverfettung mit entzündlicher Reaktion und Fibrose.

Diagnose: Cholelithiasis, Leberzellverfettung

Wir fanden einen Cholesterinwert von 231 mg% und einen Triglyceridwert von 142 mg%. Die Lipoproteinelektrophorese zeigte eine mäßig ausgeprägte prae-B-Bande.

11. Fall: H.B., ♂ 31 Jhr.; der Patient wurde wegen Gelenkbeschwerden eingewiesen.
Es fand sich ein erhöhter Harnsäurewert. Der Patient gab an, täglich etwa 8 l Bier und einige Schnäpse in seiner eigenen Wirtschaft zu trinken.

Laborwerte: GOT 44 IE, alkal. Phosphatase 36 IE, Bilirubin 1.1 mg%, die Eiweißelektrophorese war normal.

Diagnose: Gicht, Leberparenchymschaden

Wir fanden ein Cholesterin von 300 mg% und Triglyceride von 785 mg%. Die Lipoproteinelektrophorese zeigte den Typ IV.
Der Patient sollte seinen Alkoholverbrauch einschränken. Bei einer Kontrolle nach 2 Monaten zeigte sich keine Veränderung der Cholesterin- und Triglyceridwerte. Auch die Lipoproteinelektrophorese hatte sich nicht verändert.

4. Fall: G.S., ♂ 33 Jhr.; der Patient wurde wegen eines Sklerenikterus eingewiesen.
Vor 2 Jahren hatte der Patient eine Hepatitis. Die Leber war jetzt nicht tastbar.

Laborwerte: GOT 15.4 IE, alkal. Phosphatase 18 IE, Bilirubin 2.1 mg%, Bromthalein-Test 12.1%.

Die Eiweißelektrophorese war normal.

Diagnose: Leberparenchymschaden

Wir fanden ein Cholesterin von 531 mg% und Triglyceride von 1165 mg%. Die Lipoproteinelektrophorese zeigte das Bild des Typs IV.
Nach 8-tägiger fettreicher, kohlenhydratarmer Kost lag das Cholesterin bei 534 mg%, die Triglyceride bei 460 mg%. Die Lipoproteinelektrophorese hatte sich nicht geändert.

Es wurde nun eine fettarme, kohlenhydratreiche Kost angesetzt. Bei der Kontrolle nach 3 Tagen lag das Cholesterin bei 391 mg%, die Triglyceride bei 397 mg%. Die Lipoproteinelektrophorese zeigte ein Bild, das dem Typ IV zuzuordnen war.

Bei weiterer fettarmer und kohlenhydratreicher Kost sank das Cholesterin nach weiteren 12 Tagen bis auf 282 mg% ab. Die Triglyceride betrugen 382 mg%.

Der Verlauf der Cholesterin- und Triglyceridwerte unter verschiedener Kost ist in der Abbildung 7 dargestellt.

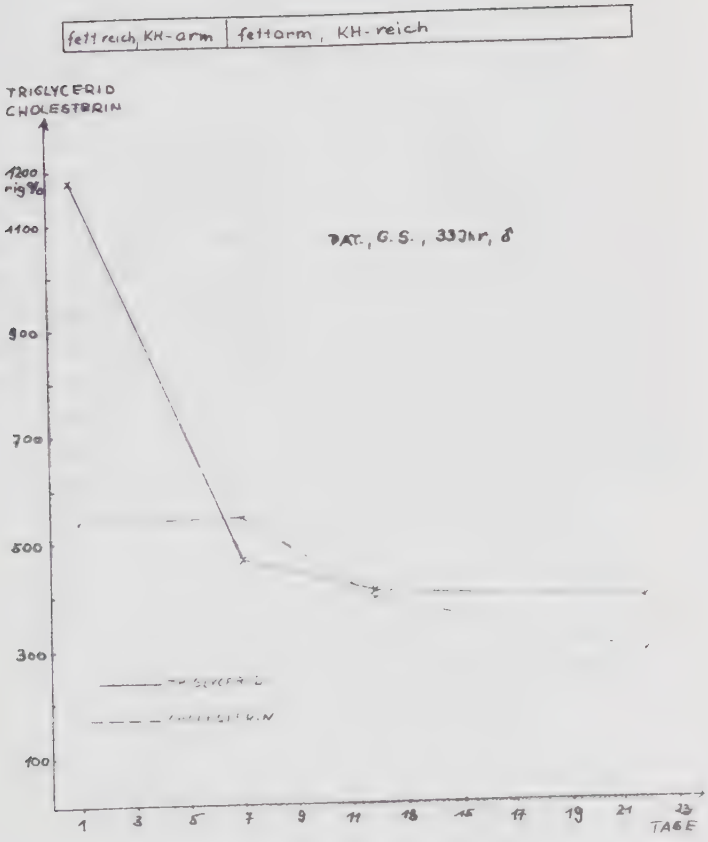


Abbildung 7
Cholesterin und Triglycerid bei einem Patienten mit Leberparenchymschaden unter verschiedener Kost

Die [illegible] der Patienten mit Hepatopathien sind in der Tabelle 5 nochmals zusammengefaßt.

Tabelle 5

Cholesterin- und Triglyceridwerte und Lipoprotein-Muster bei 12 Patienten mit Hepatopathien.

Patient	Diagnose	Cholesterin	Triglycerid	Lipoprotein-Mus
1.R.M.	Lebercirrhose	237 mg%	241 mg%	IV
2.J.B.	Lebercirrhose	151 mg%	15o mg%	fehlende prae-ß
3.H.R.	Lebercirrhose	367 mg%	145 mg%	II
4.M.P.	Lebercirrhose	198 mg%	271 mg%	normales Muster
5.F.H.	Lebercirrhose	13o mg%	143 mg%	fehlendes prae-
6.D.S.	Lebercirrhose	2o2 mg%	477mg%	normales Muster
7.J.M.	Lebercirrhose	216 mg%	318 mg%	prae-ß-Bande
8.C.V.	Leberparenchymsch.	376 mg%	183 mg%	prae-ß-Bande
9.B.M.	Leberparenchymsch.	4o8 mg%	248 mg%	prae-ß-Bande
1o.A.W.	Leberzellverfettung	231 mg%	142 mg%	prae-ß-Bande
11.H.B.	Leberparenchymsch.	33o mg%	785 mg%	IV
12.G.S.	Leberparenchymsch.	531 mg%	1165 mg%	IV

5. Leberparenchymschaden bei Gravidität mens V

Wir untersuchten das Serum einer 3o-jährigen Patientin, bei der eine intakte Schwangerschaft mens V bestand.

Bei der Untersuchung fanden sich erhöhte Transaminasen. Der Thymoltrübungstest war auf 1o.2 Einheiten erhöht. Die BKS betrug 1o/26. In der Eiweißelektrophorese ergab sich ein γ_2 von 12.3% und ein γ von 24%.

Eine Leberpunktion ergab eine fortschreitende Fettcirrhose.

Wir fanden ein Cholesterin von 142 mg% und Triglyceride von 663 mg%. In der Lipoproteinelektrophorese fanden wir den Typ IV. Der erhöhte Triglyceridspiegel dürfte eher auf die Schwangerschaft als auf den Leberparenchymschaden zu beziehen sein.

Essentielle Hypercholesterinämie und essentielle Hypertriglyceridämie.

Wir untersuchten 11 Seren von Patienten mit essentieller Hyperlipämie und Hypercholesterinämie.

1. Fall: A.K., ♀ 31 Jhr.; bei einer hausärztlichen Kontrolle fiel ein trübes Serum auf. Die Patientin wurde zur Abklärung dieses trüben Serums überwiesen.
Die Leberchemie war normal; Harnstoff und Kreatinin waren ebenfalls normal. Der Nüchternblutzucker betrug 75 mg%. Die Traubenzuckerbelastung nach STAUB-TRAUGOTT ergab einen pathologischen Kurventyp.
Eine Hypothyreose und eine Pankreatitis konnten ebenfalls ausgeschlossen werden.
Wir fanden ein Cholesterin von 29o mg% und Triglyceride von 51o mg%. Die Lipoproteinelektrophorese zeigte den Typ IV.
Die Patientin ernährte sich für 19 Tage mit einer fettreichen, kohlenhydratarmen Kost. Bei der Kontrolle nach 19 Tagen ergaben sich deutlich niedrigere Cholesterin- (265 mg%) und Triglyceridwerte (265 mg%).
Anschließend wurde für eine Woche eine fettarme, kohlenhydratreiche Kost angesetzt. Bei der Kontrolle ergab sich wieder ein Ansteigen der Cholesterin- (285 mg%) und der Triglyceridwerte (331 mg%). Die Lipoproteinelektrophorese zeigte weiterhin den Typ IV. Bei dieser Kontrolle führten wir auch eine Abtrennung der α-Lipoproteine nach der Methode von BURSTEIN durch. Im Überstand, der die α-Lipoproteine enthält, fand sich ein Cholesterin von 76 mg%; im Niederschlag, der die ß-Fraktion enthält, bestimmten wir ein Cholesterin von 2o2 mg%.

Diagnose: kohlenhydratinduzierbare Hypertriglyceridämie

Der Verlauf der Cholesterin- und Triglyceridwerte ist in der Abbildung 8 dargestellt.

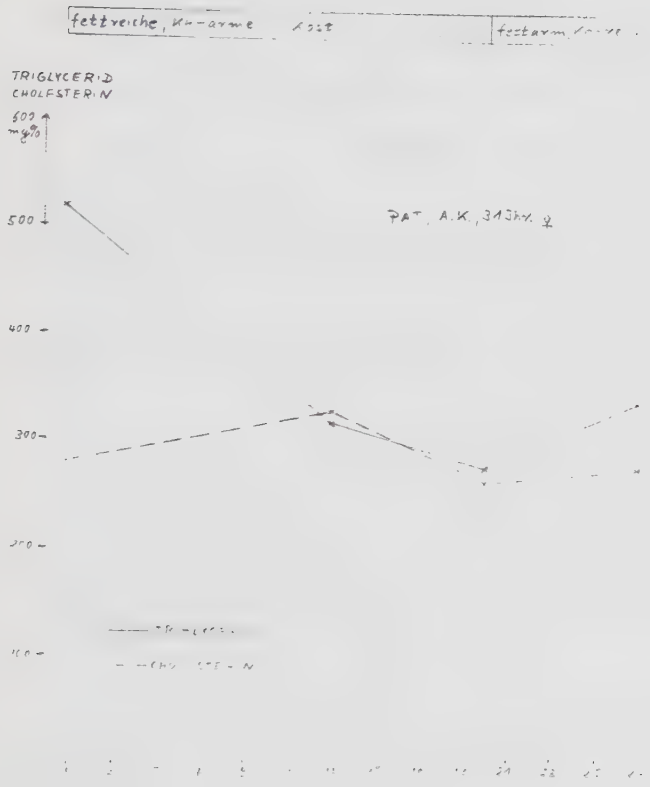


Abbildung 8

Cholesterin- und Triglyceridwerte bei einer kohlenhydratinduzierbaren Hypertriglyceridämie bei verschiedener Kost

2. Fall: R.S., ♂ 34 Jhr.; bei diesem Patienten wurde bereits mit 17 Jahren eine Erhöhung des Cholesterins gefunden.
Wir sahen jetzt bei dem Patienten einen Arcus lipoides corneae. Sehnenxanthome konnten wir nicht feststellen.

Wir fanden bei der Serumuntersuchung ein Cholesterin von 348 mg% und Triglyceride von 155 mg%. Die Lipoproteinelektrophorese zeigte den Typ II.

Diagnose: Hypercholesterinämie

3. Fall: M.S., ♀ 68 Jhr.; bei der Patientin fanden wir bei der Serumuntersuchung ein Cholesterin von 416 mg% und Triglyceride von 11o mg%. Die Lipoproteinelektrophorese zeigte den Typ II.
Die Patientin hatte auch einen Arcus lipoides corneae. Xanthome fanden sich bei ihr nicht.

Diagnose: Hypercholesterinämie

Der Patientin wurden Regelan (R) (Clofibrat) und eine fettarme Diät verordnet.
Bei einer Kontrolle nach 4 Wochen fanden wir ein Cholesterin von 327 mg% und Triglyceride von 175 mg%. Die Lipoproteinelektrophorese zeigte weiterhin den Typ II.

4. Fall: J.M., ♂ 28 Jhr.; der Patient gab an, seit 3 Jahren 1-2mal im Jahr heftiges Herzstechen zu haben. Bei der Inspektion fiel ein Arcus lipoides corneae auf. Aus der Familienanamnese ging hervor, daß der Vater und Großvater an Durchblutungsstörungen leiden. Ein Onkel starb an den Folgen einer Cerebralsklerose; eine Tante starb an einem Herzinfarkt.
Wir fanden bei der Serumuntersuchung des Patienten ein Cholesterin von 6o3 mg% und Triglyceride von 98 mg%. Die Lipoproteinelektrophorese zeigte den Typ II.
Alle sonstigen Laborwerte waren normal. Die orale Glucosebelastung war ebenfalls normal.

Diagnose: Hypercholesterinämie

5. Fall: E.S., ♀ 51 Jhr.; bei der Patientin wurde ein erhöhter Bludruck von 195/1o5 festgestellt.
Leber und Milz waren nicht tastbar. Eine sekundäre Hyperlipidämie konnte ausgeschlossen werden.
Wir fanden ein Cholesterin von 5o2 mg% und Triglyceride von 165 mg%. Die Lipoproteinelektrophorese zeigte den Typ II.

Diagnose: hypercholesterinämie

Unter kohlenhydratarmer, ölreicher Diät und Clofibrat (Regelan (R) N 5oo,3 Tbl. täglich) ging das Cholesterin innerhalb von 3 Monaten auf 259 mg% zurück. Die Triglyceride betrugen 181 mg%. Die Lipoproteinelektrophorese zeigte weiterhin den Typ II.

6. Fall: P.H., ♂ 65 Jhr.; bei dem Patienten bestand der Verdacht auf eine beginnende allgemeine Gefäßsklerose.
Wir fanden ein Cholesterin von 38o mg% und Triglyceride von 19o mg%. Die Lipoproteinelektrophorese zeigte den Typ II.
Eine sekundäre Hyperlipidämie konnte ausgeschlossen werden.

Diagnose: Hypercholesterinämie

Der Patient wurde mit Ronicol retard (ß-Pyridylcarbinol) bis zu 6 Tbl. täglich behandelt. Nach 4 Wochen war der Cholesterinspiegel bereits auf 274 mg% gesunken.

7. Fall: E.B., ♂ 34 Jhr.; der Patient hatte ein stark lipämisches Serum. Es fanden sich ein Cholesterin von 175 mg% und Triglyceride von 1425 mg%.
Der Patient aß nun kohlenhydratarme Kost. Bei einer Kontrolle nach 4 Wochen waren die Triglyceride bereits auf 43o mg% abgefallen.

Die nächsten 4 Wochen aß der Patient eine kohlenhydratreiche Kost. Bei der Kontrolle fand sich ein Cholesterin von 22o mg%. Die Triglyceride waren wieder auf 795 mg% angestiegen. Die Lipoproteinelektrophorese zeigte den Typ IV.
Es wurde dem Patienten nun wieder eine kohlenhydratarme Kost angeraten. Nach 3 Monaten war das Triglycerid auf 316 mg% abgefallen. Das Cholesterin betrug 169 mg%. Die Lipoproteinelektrophorese zeigte den Typ IV. Das Serum war jetzt klar.
Nach weiteren 2 Monaten fielen die Triglyceride noch weiter ab. Sie betrugen dann 288 mg%.

Diagnose: kohlenhydratinduzierte Hyperlipämie

Der Verlauf der Cholesterin- und Triglyceridwerte bei diesem Patienten ist auf der Abbildung 9 dargestellt.

8. Fall: J.F., ♀ 55 Jhr.; bei der Patientin bestand eine ausgeprägte Adipositas.
Wir fanden ein Cholesterin von 41o mg% und Triglyceride von 411 mg%. Die Lipoproteinelektrophorese zeigte den Typ IV.
Bei der Untersuchung fanden sich Xanthome am linken Ellenbogen, an beiden Kniegelenken und am Gesäß.
Auch ein Arcus lipoides corneae bestand.
Bei der Leberpunktion fand sich eine geringe Leberzellverfettung mit entzündlicher Reaktion.
Um weitere differentialdiagnostische Kriterien zu erhalten, haben wir zunächst 1 Woche lang unter kohlenhydratreicher Diät (8o% der Kalorien in Form von Kohlenhydraten) die Serumfettspiegel kontrolliert, wobei es zu einem mäßigen Absinken des Cholesterin- und Triglyceridspiegels kam. Unter einer anschließenden zweitägigen fettreichen Diät blieb der Cholesterinspiegel konstant, die Triglyceride sanken weiter ab.

Aufgrund der vorliegenden Untersuchungsergebnisse läßt sich die Hyperlipämie und Hypercholesterinämie nicht sicher als kohlenhydrat- oder fettinduziert nachweisen.

Diagnose: gemischte Hyperlipidämie

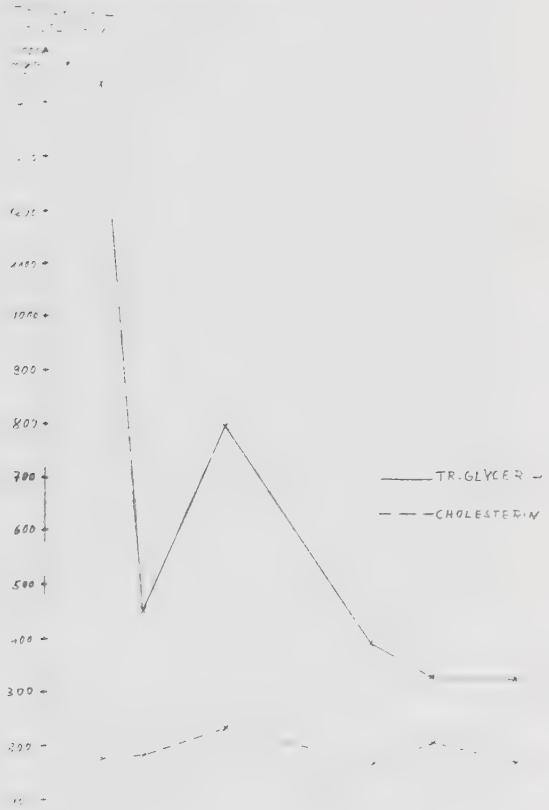


Abbildung 9
Cholesterin und Triglyceride bei einer kohlenhydrat-induzierten Hyperlipämie nach Testung verschiedener Kost über 7 Monate.

. Fall: K.B., ♂ 38 Jhr.; bei diesem Patienten fand sich ein stark milchiges Serum.
Wir fanden ein Cholesterin von 695 mg% und Triglyceride von 5550 mg%. Die Lipoproteinelektrophorese zeigte den Typ IV.
Nach Einschränkung der Gesamtkalorien zeigte sich nach 4 Wochen ein Cholesterin von 576 mg% und Triglyceride von 2680 mg%.
Lauterscheinungen bestanden bei diesem Patienten nicht.

Diagnose: Hypercholesterinämie mit Hypertriglyceridämie

10. Fall: A.C., ♂ 28 Jhr.;
Das Serum des Patienten war stark milchig. Wir fanden ein Cholesterin von 650 mg% und Triglyceride von 2590 mg%. Die Lipoproteinelektrophorese zeigte den Typ V.
Der Patient war adipös. Über den Ellenbogen und dem Gesäß fanden sich eruptive Xanthome.
Erkrankungen mit sekundärer Hyperlipidämie konnten ausgeschlossen werden.
Die Lipoidbestimmungen nach Test-Diäten des Schwabinger Krankenhauses sprachen für eine sog. kalorisch induzierte Form.

Diagnose: kalorisch induzierbare Hypertriglyceridämie

11. Fall: R.D., ♀ 4 Jhr.; die kleine Patientin zeigt seit ihrer Geburt multiple Xanthome.
Eine Hepatomegalie bestand nicht.
Wir fanden ein Cholesterin von 247 mg% und Triglyceride von 102 mg%. Die Lipoproteinelektrophorese zeigte den Typ II.

Diagnose: idiopathische Hypercholesterinämie

In der Tabelle 6 sind die Ergebnisse der 11 Patienten mit essentieller Hyperlipidämie zusammengefaßt.

Tabelle 6

Cholesterin, Triglyceride und Lipoprotein-Muster bei 11 Patienten mit essentieller Hyperlipidämie.

Patient	Cholesterin	Triglyceride	Lipoprotein-Muster
1. A.K.	29o mg%	51o mg%	IV
2. B.S.	348 mg%	155 mg%	II
3. M.S.	416 mg%	11o mg%	II
4. J.M.	6o3 mg%	98 mg%	II
5. E.S.	5o2 mg%	165 mg%	II
6. P.E.	38o mg%	19o mg%	II
7. E.B.	175 mg%	1425 mg%	IV
8. J.F.	41o mg%	411 mg%	IV
9. K.S.	695 mg%	535o mg%	IV
1o. A.C.	65o mg%	259o mg%	V
11. R.D.	247 mg%	1o2 mg%	II

V. Diskussion

1. Die Festlegung der Normalwerte von Lipiden im Serum, speziell des Cholesterins und der Triglyceride, ist relativ schwierig. Die Plasmakonzentration dieser Substanzen ist alters- und geschlechtsabhängig.
Über die Bestimmung des Normbereiches der Lipide finden sich in der Literatur zahlreiche Berichte. So gibt LEWIS et al. (24) bei gesunden Männern im Alter von 4o-59 Jahren ein Cholesterin von 15o - 33o mg% als Normbereich an. Erst die außerhalb dieser Grenzen liegenden Werte können als sicher pathologisch gelten.
Ähnliche Ergebnisse berichtet ZÖLLNER (38).
KNÜCHEL (21) betrachtet als obere Normgrenze für die Triglyceride bei Männern einen Wert von 1oo + Alter in Jahren, bei Frauen einen Wert von 8o + Alter in Jahren in mg%.
Wir hielten uns bei unserer Bewertung eines normalen Cholesterin- und Triglyceridspiegels an diese Ausführungen.

Die Nomenklatur der Lipoprotein-Muster in die Typen I bis V stammt von FREDRICKSON und LEES (8).
Dieser Einteilung der Lipoprotein-Muster bei Hyperlipidämien liegt die Papierelektrophorese zugrunde. Wir haben die 5 Typen der Papierelektrophorese auf die Muster der Lipoproteinelektrophorese in Agarose übertragen.
MAIER (27) stellte bei einer Untersuchung von Normalpersonen mit der Lipoproteinelektrophorese in Agarose fest, daß eine prae-ß-Bande als normal zu betrachten ist.

2. Versuch zur Methodik

Wir fanden speziell bei stark lipämischen Seren in der Lipoproteinelektrophorese nach einigen Tagen Artefakte in Form einer "Verschmierung" zwischen der prae-β-Bande und der α- Bande. Wir erklären diese Artefakte mit der Spaltung der lockeren Lipoid-Eiweiß-Bindung, auf die neben anderen DITTMER (4) und [illegible] (12) hingewiesen haben.
Durch die mehrtägige Lagerung dürfte es zu einer Trennung dieser Lipoid-Eiweiß-Bindung kommen und zur Ablagerung von Lipoiden an der Auftragsstelle. Diese Annahme wird dadurch unterstützt, daß diese Veränderung auch bei Seren mit normalen Lipiden auftritt, hier allerdings erst nach wesentlich längerer Zeit. Ob hierfür der rein quantitative Unterschied der Lipidkonzentration im Serum verantwortlich ist oder ob besondere Mechanismen bei stark hyperlipämischen Seren schon nach einigen Tagen in der Lipoproteinelektrophorese zu den beschriebenen Veränderungen führen, kann noch nicht entschieden werden.
Wurden die Seren eingefroren, wurde bereits am nächsten Tag eine irreversible Veränderung des Lipoprotein-Musters festgestellt. Auch dieser Befund, der von GRETEN (9) ebenfalls beschrieben wird, kann mit einer Zerstörung der Lipoid-Eiweiß-Bindung erklärt werden. Die an der Auftragstelle liegengebliebenen Lipide bei eingefrorenem Serum können mit Chylomikronen verwechselt werden. So kann es dann zu einer irrtümlichen Deutung des Lipoproteinmusters als Typ I oder V kommen.

Wir gingen bei unseren Untersuchungen entweder von Patienten aus, bei denen bereits eine Hyperlipidämie festgestellt war, oder von Patienten, deren Erkrankung mit einer sekundären Hyperlipidämie einhergehen kann. Die Aussage, ob eine essentielle Hyperlipidämie vorliegt, verlangt den Ausschluß aller sekundären Hyperlipidämien. Von BERG (1), KAFFARNIK (16) und KAHLKE (17) werden die sekundären Hyperlipidämien aufgeführt. Wir konzentrierten uns auf Serumuntersuchungen von Patienten mit Diabetes mellitus, Alkoholismus, Plasmocytom und Hepatopathien. Daneben untersuchten wir einige Patienten mit essentiellen Hyperlipidämien.

3.1. Bei der Untersuchung von 1o Diabetikerseren fanden wir in der Lipoproteinelektrophorese 8 mal den Typ IV und 2 mal den Typ V nach FREDRICKSON. In sämtlichen Fällen waren die Triglyceride erhöht. Unsere Ergebnisse stimmen mit den Untersuchungen von KREMER (23) und GRETEN (9) überein. Nach HUTH (13) läßt sich bei einer Hyperpraebetalipoproteidämie nicht sicher sagen, ob die Hyperlipämie oder der Diabetes mellitus die primäre Krankheit ist oder ob die Hyperlipämie und der Diabetes miteinander verbundene, genetisch determinierte Defekte darstellen. Als einen Defekt der Lipoproteidlipaseaktivität durch Stoffwechselstörungen erklärt BRAUNSTEINER u.M. (2) den Anstieg der Triglyceride beim Diabetes mellitus. Nach KAHLKE (17) wird beim komplizierten Diabetes (Fettleber, Atherosklerose der Gefäße, Glomerulosklerose) häufiger eine Hyperlipämie gefunden als beim gut eingestellten unkomplizierten Diabetes mellitus. Gleiches wird

in Bezug auf die Gefäßkomplikationen von JÄHNIGEN u.M. (14) beschrieben. Nach GROSS u.M. (1o) besteht keine deutliche Korrelation zwischen Blutzucker, Diabetes-Dauer und Fettstoffwechsel.

3.2. Bei der Untersuchung von 2 Seren bei alkoholinduzierter Hypertriglyceridämie fanden wir in der Lipoproteinelektrophorese jeweils den Typ V. Nach HARTMANN (11) findet man bei akutem Alkoholismus den Typ I oder V.
Bei dem Patienten A.A. zeigte sich nach Einschränkung des Alkohols in der Lipoproteinelektrophorese der Typ IV. Da bei diesem Patienten außerdem eruptive Xanthome über den Ellbogen und dem Gesäß zu sehen waren, liegt der Verdacht nahe, daß der ursprüngliche Typ IV durch den Alkoholismus zum Typ V verändert wurde.
Das rasche Absinken der Triglyceridwerte von über 5ooo mg% auf Normalwerte innerhalb weniger Tage bei Alkoholkarenz konnten wir bei beiden Patienten deutlich darstellen.
Dies wird von ZIEVE (37) speziell beim Zieve-Syndrom beschrieben, das sich bei Alkoholikern findet und hochgradige Hyperlipämie, Ikterus und Anämie umfaßt. Auch KNÜCHEL (22) beschreibt mehrere Fälle von Alkoholikern, bei denen sich die Triglyceride allein durch die Alkoholabstinenz normalisierten.

3.3. Bei den 5 Patienten mit einem Plasmocytom fand fand sich in allen Fällen in der Lipoproteinelektrophorese der Typ IV.
Nach HARTMANN (11) findet sich beim Plasmocytom der Typ II und IV in der Lipoproteinelektrophorese.
Nach einer Untersuchung von PÖPPEL (28) besteht ein statistischer Zusammenhang zwischen einer pathologischen Eiweißelektrophorese und pathologischen Lipidwerte .

[illegible] (18) berichtet über einen Patienten mit Hyperlipämie und Hypercholesterinämie bei gleichzeitigem Plasmocytom. In diesem Fall hatte das abnorme Globulin die besondere Fähigkeit ein Lipoprotein mit niederer Dichte zu binden. Auch LEWIS L. u.M. (25) berichten über ein abnormes Globulin, das eine feste Verbindung mit einem Lipoprotein eingeht. Der Komplex besitzt eine große Stabilität, besonders mit den [illegible]-Lipoproteinen.
Das bei einer Patientin gefundene niedere Cholesterin von 5[illegible] mg% kann wohl mit dem kachektischen Zustand der Patientin erklärt werden.

3.4. Wir untersuchten 12 Seren von Patienten mit Hepatopathien. Da die Genese der Leberschäden sehr unterschiedlich (alkoholische Lebercirrhose, hepatitische Lebercirrhose, Leberverfettung, cholostatische Lebercirrhose) bzw. zum Teil ungeklärt war, können die Ergebnisse nicht in eine Gruppe gefaßt und diskutiert werden. Nach HARTMANN (11) findet sich bei cholostatischer Hepatose in der Lipoproteinelektrophorese der Typ II. Über sekundäre Hyperlipämie bei toxischen Hepatopathien berichtet SCHETTLER (3o). KNICK (2o) berichtet, daß bei einer Fettleber die Serumlipide fast immer erhöht sind.

Um die Cholesterinwerte, Triglyceridwerte und Lipoprotein-Muster bei den Patienten mit Hepatopathien zu deuten, sind noch weitere Untersuchungen, vorallem einheitlicher Gruppen, nötig.

3.5. Daß in der Schwangerschaft die Serumlipide erhöht sind, ist von verschiedenen Autoren nachgewiesen worden.
[illegible] (2) hält das Ansteigen der Lipide [illegible] für durch einen Defekt der [illegible]lipaseaktivität bedingt. Nach [illegible] (1.

sind besonders die Serumtriglyceride in der Schwangerschaft erhöht, was gut mit unserem Fall übereinstimmt. Über die Erhöhung der Lipide ab dem 2. Trimenon der Schwangerschaft berichtet auch JAISLE (15). Er diskutiert sogar eine Beteiligung der Lipide an der Wehenauslösung.

2.6. Bei der Untersuchung von 11 Patienten mit essentieller Hyperlipidämie fanden wir in 6 Fällen eine essentielle Hypercholesterinämie, 2 mal eine kohlenhydratinduzierbare Hypertriglyceridämie, 2 mal eine Hypercholesterinämie mit Hypertriglyceridämie und 1 mal eine kalorisch induzierbare Hypertriglyceridämie.
Die Diagnose essentielle Hyperlipidämie darf erst nach Ausschluß aller symptomatischen Hyperlipidämien gestellt werden. Die Diät-Testung und eine Lipoproteinelektrophorese können über das Wesen der Krankheit weiter Auskunft geben. Dies wird auch von SCHETTLER (31) und BERG (1) unterstrichen.
Die Einteilung in die Typen I-V nach FREDRICKSON (8), konnten wir bei unseren Patienten ebenfalls durchführen. Bei den 6 Patienten mit essentieller Hypercholesterinämie, dem Typ II nach Fredrickson, fanden wir in allen Fällen normale Triglyceride. In allen Fällen war auch das Serum klar. Tuberöse Xanthome fanden wir in einem Fall. Einen Arcus lipoides corneae in 3 Fällen.
Über die Therapie bei der essentiellen Hypercholesterinämie mit ß-Pyridylcartinol berichten ZÖLLNER und WOLFRAM (39,34).

VI. Zusammenfassung

Die Arbeit beschäftigt sich mit der Bestimmung des Cholesterins und der Triglyceride, sowie der Bedeutung der Lipoproteinelektrophorese in Agarose bei Patienten mit verändertem Lipidspektrum.

1. Es wird die Haltbarkeit hyperlipämischer Seren bei der Lagerung von +4°C im Kühlschrank über mehrere Tage mit der Lipoproteinelektrophorese untersucht.

2. Es werden die Lipide von 1o Diabetikern untersucht und ihre Lipoproteinelektrophorese den Typen I-V nach Fredrickson zugeordnet.

3. Bei 2 Patienten mit alkoholinduzierter Hypertriglyceridämie wird die Normalisierung der Triglyceride nach wenigen Tagen bei Alkoholentzug gezeigt.

4. Bei der Serumuntersuchung von 5 Patienten mit Plasmocytom wird der Cholesterin- und Triglyceridspiegel bestimmt. Die Lipoproteinelektrophorese zeigte in allen Fällen den Typ IV nach Fredrickson.

5. Die Lipiduntersuchung von 12 Seren von Patienten mit Hepatopathien erlaubt keine generelle Aussage. Die einzelnen Lebererkrankungen dieser Gruppe sind in ihrer Genese zu unterschiedlich.

6. Bei einer Schwangeren wird ein erhöhter Triglyceridspiegel festgestellt.

7. Die Lipoproteinelektrophorese bei 11 Patienten mit essentieller Hyperlipidämie erlaubte eine eindeutige Einordnung in die Typen II, IV oder V von Fredrickson.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß der Lipoproteinelektrophorese für die Beurteilung und den Verlauf einer Hyperlipidämie große Bedeutung zukommt. Da die Lipoproteinelektrophorese in Agarose eine wesentlich bessere Trennung als die Papierelektrophorese erlaubt und in einem Arbeitsgang 16 Seren aufgetrennt werden können, wird diese Methode in Zukunft in der Praxis eine weitere Verbreitung finden.

... Literaturverzeichnis

(1) Berg,G., D. Bergner, W. Grabner, F. Matzkis: Praktische Hinweise zur Diagnostik von Hyperlipidämien. Fortschr.Med. 88,938 (1970)

(2) Braunsteiner,H., S. Bailer und F. Sandhofer: Enzymdefekte des Fettstoffwechsels. Wien. klin.Wschr. 42/43,724 (1970)

(3) Burstein,M., et J. Samaille: Sur un dosage rapid du cholesterol lie aux - et aux ß-lipoproteines du serum: Clin.chim.Acta 5,609 (1960)

(4) Dittmer,A.: Plasma-Eiweiß und Elektrophorese, Fischer Verlag, Jena, 1965

(5) Eggstein,M.: Arteriosklerose und Ernährung, DGE Symposion 1958, Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt, 1959

(6) Eggstein,M.: Klin.Wschr. 44,267 (1966)

(7) Fredrickson,D.S., Levy et al.: Fat transport in lipoproteins - an integrated approach to mechanism and disorders, New.Engl.J.Med. 276,34,94,148,215,273 (1967)

(8) Fredrickson,D.S. et Lees: A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. Circulation 31, 321 (1965)

(9) Greten,H.: Diagnose und Differenzierung von Hyperlipoproteinämien. Klin.Wschr. 47,893 (1969)

(1o) Gross,W., E. Keesmann, H. Bracharz: Serumlipide bei Diabetikern verschiedenen Alters. Münch.med.Wschr. 111,1887 (1969)

(11) Hartmann,G. und F.Wyss: Die Hyperlipidämien in Klinik und Praxis. Huber Verlag, Bern, Stuttgart/Wien, 197o

(12) Hinsberg,K., K. Lang: Medizinische Chemie. Urban und Schwarzenberg Verlag, München-Berlin, 1957

(13) Huth,K.: Einteilung der Hyperlipoproteidämien. Med.Klinik 65,637 (197o)

(14) Jähnigen,B. u.M.: Bestimmung der Serumlipide und Chylomikronen bei Diabetikern mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen. Z.ges.inn.Med. 25,55o (197o)

(15) Jaisle,F.: Lipide während der Schwangerschaft und Wehentätigkeit. Med.Klinik 64,139 (1969)

(16) Kaffarnik,H.: Vermehrung der Blutfette, ihre Ursache und ihre Therapie. Deutsches Ärzteblatt 17,1289 (197o) und 18,1363 (197o)

(17) Kahlke,W.: Lipoidosen. Fortschr.Med. 86,2[illegible] (196[illegible]

(18) Kayden,H., Edward C. Franklin, Benjamin Rosenberg: Interaction of Myeloma Gamma Globulin with Human ß-Lipoprotein. Circulation 26,659 (1962)

(19) Klenk,E., H. Debuch, K. Döllner, E. Werle, H. Staudinger, V. Klingmüller: Vorschlag zur Vereinheitlichung der Nomenklatur der Neutralfette und Lipoide. Biochem.Z. 335 (1962)

(20) Knick,E.: Fettleber - Symptomatologie und Therapie. Therapiewoche 29,1412 (1970)

(21) Knüchel,F.: Hyperlipidämien: Vorkommen, Bedeutung, Therapie. Med.Welt 1848 (1967)

(22) Knüchel,F.: Die Cholesterinester-Zusammensetzung im Serum bei Alkoholikern und beim Zieve-Syndrom. Med.Welt 367 (1968)

(23) Kremer,G.J.: Zur Klassifikation und Therapie der Hyperlipidämien. Therapiewoche 1o,42o (197o)

(24) Lewis,L.A., F. Olmsted, I.H. Page, E.Y. Lawry, G.V. Mann, F.J. Stare, M. Hanig, M.A. Lauffer, T. Gordon, F.E. Moore, Circulation 16,227 (1957)

(25) Lewis,L.A., I.H. Page: Unusual Serum Lipoprotein-Globulin Complex in Hyperlipemia: An Eleven Year Study. Circulation 28,665 (1963)

(26) Ludwig,Lotte: Fett und Ernährung. Margarine-Institut für gesunde Ernährung 1968

(27) Maier,W.: Untersuchungen mit der Lipoproteinelektrophorese in Agarose bei gesunden Jugendlichen. Dissertation, noch nicht veröffentlicht.

(28) Pöppel,W.: Gleichzeitige Veränderungen der Eiweiß- und Lipidfraktionen des menschlichen Serums. Med.Klinik 63,904 (1968)

(29) Schettler,G., W. Piper, H. Wagner: Die Bedeutung fetthaltiger Makromoleküle für die Atherogenese. Med.u.Ern. 5,32 (1964)

(30) Schettler,G.: Lipoidosen in Handbuch der inn.Med. 4.Auflage Bd VII/2, Springer Verlag, Berlin 1955

(31) Schettler,G., M. Eggstein, E. Jobst: Die essentiellen Hyperlipämien. Dtsch.med.Wschr. 83,1 (1958)

(32) Schmidt,F.H., K.v.Dahl: Methode der enzymatischen Neutralfettbestimmung in biologischem Material. Zeitschrift für Klin.Chem. 6,156 (1968)

(33) Sperry,W.M.: Lipid Analyses In: Methods of Biochemical Analysis. Vol. 2,p 83, New York/ London, Interscience Publishers 1955

(34) Wolfram,G.: Medikamentöse Therapie der Hypercholesterinämie. Schriftenreihe der Bayerischen Landesärztekammer 17,111 (1968)

(35) Wolfram,G.: Dünnschichtchromatographie, In: Untersuchung und Bestimmung der Lipoide im Blut. S. 52, Hrgs. Zöllner N. und D. Eberhagen, Springer Verlag, Berlin/Heidelberg/ New York, 1965

(36) Zak,B., R.C. Dickenmann, E.G. White, H. [illegible]nett u. F.J. Cherney: Am.J.Clin.Path. 24,1307 (1954)

, Zieve,L.: Ann.Internal.Med. 48,471 (1958)

(39) Zöllner,N.: Die Normalwerte der Plasmalipoide. Dtsch.med.Wschr. 84,386 (1959)

(39) Zöllner,N.: Wolfram, G.: Hautarzt 21,443 (1970)

(40) Zöllner,N., D. Eberhagen: Untersuchung und Bestimmung der Lipoide im Blut. Springer Verlag, Berlin/Heidelberg/New York, s.113,1965

(41) Zöllner,N., D. Eberhagen: Untersuchung und Bestimmung der Lipoide im Blut. Springer Verlag, Berlin/Heidelberg/New York, S.286,1965

(42) Zöllner,N., W. Gröbner, C. Berger und G. Wolfram: Elektrophoretische Trennung der Serumlipoproteine in Agarosegel mit Albuminzusatz. Z.klin.Chem.u.klin.Biochem. 7,525 (1969)

Für die Überlassung der Arbeit und für die mir während der Ausarbeitung erwiesene freundliche Unterstützung bin ich Herrn Prof. Dr. M. Zöllner zu besonderem Dank verpflichtet.

Eigens danken möchte ich noch Herrn Dr. G. Wolfram und Herrn Dr. W. Gröbner, die mir bei der Durchführung der Arbeit wertvolle Hilfe leisteten. Auch für die freundliche Unterstützung durch Frau Berger und Fräulein Kirsch darf ich mich an dieser Stelle bedanken.

Lebenslauf

Am 2o. Januar 1945 wurde ich als Sohn des prakt. Arztes Dr. med. Alfred Hoffmann und seiner Ehefrau Charlotte, geb. Ried, in Unterachtel/Lauf geboren. Mit wenigen Monaten kam ich nach Nürnberg, wo ich aufwuchs, die Volksschule und das Neue Gymnasium besuchte und dort im Juli 1964 die Reifeprüfung ablegte.

Im darauffolgenden Wintersemester begann ich das Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München.
Im Oktober 1967 bestand ich die ärztliche Vorprüfung und beendete mein Studium im Dezember 197o mit dem Staatsexamen an der Universität München.